

GUIDELINES/WYTYCZNE

Nadwrażliwość na leki biologiczne

Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Hypersensitivity to biological drugs

Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology

Anna Bodzenta-Łukaszyk¹, Grażyna Bochenek², Grażyna Sławeta³, Marita Nittner-Marszalska⁴, Joanna Glück⁵, Marek L. Kowalski⁶, Joanna Makowska⁷, Barbara Rymarczyk⁵, Grzegorz Porębski⁸

¹Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

³Poradnia Alergologiczna i Poradnia Alergologiczna dla Dzieci w Starachowicach

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

STRESZCZENIE

We współczesnej medycynie leki biologiczne są coraz częściej stosowane w wielu sytuacjach klinicznych, szczególnie u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami zapalnymi i onkologicznymi. Choć są zwykle bardzo skuteczne, mogą powodować istotne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, będące reakcjami nadwrażliwości lub wynikające z ich własnej aktywności biologicznej. W opracowaniu zaprezentowano zasady postępowania w reakcjach nadwrażliwości indukowanych lekami biologicznymi. Testy skórne pozostają podstawowym narzędziem diagnostycznym w ocenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy podanym lekiem a obserwowanymi objawami. Stosowane protokoły desensytyzacji są bezpieczne i skuteczne. System badania i monitorowania bezpieczeństwa terapii biologicznych wymaga dalszego rozwoju i badań.

SŁOWA KLUCZOWE

leki biologiczne, nadwrażliwość na leki, działanie niepożądane leków, białka fuzyjne, przeciwciała monoklonalne.

ABSTRACT

Biological agents represent an emerging therapeutic option in current medicine. They are widely used in many clinical conditions including inflammatory and oncologic diseases. Although they are highly efficient in many cases, they also can produce significant adverse immunologic reactions due to hypersensitivity or their own biological activity. Here we present management strategies for hypersensitive reactions induced by biological

agents. Skin testing is most common diagnostic tool for drug causality assessment. Desensitization protocols have been found to be safe and effective. Pharmacovigilance system and safety of biologic therapies require further extensive research.

KEY WORDS

biological agents, drug hypersensitivity, adverse drug reactions, fusion proteins, monoclonal antibodies.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. Anna Bodzenta-Łukaszyk, Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24, 15-276 Białystok, e-mail: abodzentalukaszyk@gmail.com

WPROWADZENIE I DEFINICJE

Leczenie biologiczne polega na stosowaniu wysoce wyspecjalizowanych czynników o działaniu układowym. Celem tej terapii jest zahamowanie działania specyficznych mediatorów reakcji immunologicznych lub zapalnych odpowiedzialnych za występowanie objawów klinicznych w poszczególnych jednostkach chorobowych. Leki stosowane w terapiach biologicznych są wytwarzane metodami biotechnologicznymi z wykorzystaniem inżynierii genetycznej. Wyróżniamy następujące grupy leków biologicznych: przeciwciała monoklonalne – mające wspólną końcówkę „-mab” (np. omalizumab), białka fuzyjne – końcówka „-cept” (np. etanercept), rekombinowane białka ludzkie – przedrostek „rh-” lub „rhu-” (np. erytropoetyna), leki immunosupresyjne i immunomodulujące [1, 2]. Mechanizmy działania leków biologicznych są różnorodne, np. naśladowanie funkcji białek ludzkich (insulina), wpływ na interakcję pomiędzy różnymi biologicznie aktywnymi cząsteczkami (przeciwciała monoklonalne anty-IL-5, anty-IL-13) lub na receptory komórkowe (przeciwciała monoklonalne anty-IgE). Leki biologiczne należą do leków nowej generacji. Znalazły zastosowanie w leczeniu schorzeń onkologicznych, reumatycznych, autoimmunologicznych, kardiologicznych, alergicznych, gastroenterologicznych, dermatologicznych oraz w transplantologii. W Polsce większość leków biologicznych stosowanych jest w ramach programów lekowych. Wszystkie leki biologiczne mogą być immunogenne i prowadząc do powstawania specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu lekom, wywołują działania niepożądane.

OBRAZ KLINICZNY REAKCJI

Reakcje nadwrażliwości mogą mieć charakter natychmiastowy (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy,

skurcz oskrzeli, anafilaksja) lub opóźniony (np. pokrzywka opóźniona, zespół Stevensa-Johnsona, DRESS).

Obraz kliniczny reakcji niepożądanych na leki biologiczne jest zbliżony do objawów występujących w odpowiedzi na inne leki, np. reakcje ogólnoustrojowe – anafilaksja, choroba posurowicza, infekcje, gorączka oraz objawy narządowe. Objawy narządowe mogą dotyczyć:

- skóry – pokrzywka, rumień, świąd, osutka grudkowo-plamista, wyprysk kontaktowy, toksyczna nekroliza naskórka;
- układu krwionośnego – granulocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna;
- wątroby – uszkodzenie i zapalenie wątroby;
- serca – kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego;
- układu oddechowego – obrzęk naczynioruchowy, nieżyt błony śluzowej nosa, skurcz oskrzeli, zapalenie płuc, kaszel, włóknienie płuc;
- przewodu pokarmowego – biegunka, zaparcia, wymioty i bardzo rzadko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Objawy narządowe częściej występują u pacjentów onkologicznych poddawanych leczeniu biologicznemu [3]. Natomiast inne leki biologiczne, np. przeciwciała monoklonalne anty-IgE (omalizumab), bardzo rzadko wywołują anafilaksję, a nieco częściej miejscowe reakcje po podaniu podskórnym, takie jak bąbel lub zaczerwienienie w miejscu iniekcji [4, 5]. Istotny wpływ na czas wystąpienia działań niepożądanych ma droga podania (dożylna vs podskórna) oraz inne leki, które pacjent przyjmuje (interakcje lekowe) [6].

PATOMECHANIZM

Większość reakcji niepożądanych pojawiających się podczas stosowania leków biologicznych jest mediowana przez IgE (reakcja typu I wg Gella i Coombsa) lub przez IgG/IgM i komplement (reakcja typu II i III wg Gella

i Coombsa). Stwierdzono, że takie leki biologiczne, jak: infliksymab, tocilizumab, cetuksymab, rytuksymab, mogą wywoływać działania niepożądane mediowane przez IgE [7]. Większość leków biologicznych mających zastosowanie u chorych onkologicznych powoduje działania niepożądane w mechanizmie IgG/IgM-zależnym. Mechanizm ten nie jest jednak pewny ze względu na inne leki cytostatyczne podawane chorym onkologicznym (interakcje lekowe) [3]. Niektóre reakcje nadwrażliwości indukowane przez leki biologiczne mediowane są również przez limfocyty T, które aktywują wiele komórek zaangażowanych w procesy immunologiczne (reakcje typu IVa i IVb wg Gella i Coombsa). W przebiegu leczenia biologicznego może dojść do zaburzenia równowagi w zakresie stężenia cytokin uwalnianych przez różne rodzaje komórek, np. monocyty, makrofagi, komórki T i B. Zjawisko to zostało nazwane zespołem uwalniania cytokin (*cytokine release syndrome* – CRS). Klinicznie zespół ten przypomina reakcje alergiczne typu I wg Gella i Coombsa i jest trudny do różnicowania z anafilaksją, np. rytuksymab mający zastosowanie w leczeniu chłoniaków [7].

Leczenie biologiczne sprzyja rozwojowi schorzeń zapalnych, zakaźnych lub nowotworowych. Istotną rolę w patogenezie nadwrażliwości na leki odgrywają wirusy, które mogą powodować uszkodzenie bariery skórnej i nasładowanie działań niepożądanych [8]. Aktualna wiedza dotycząca reakcji nadwrażliwości na leki biologiczne jest niewielka, dlatego trudno określić dokładny patomechanizm tych zdarzeń.

DIAGNOSTYKA

W przypadku leków biologicznych najistotniejsze są informacje dotyczące reakcji anafilaktycznych, zwłaszcza uogólnionych. Dokładny wywiad lekarski powinien zawierać szczegółowy opis objawów, czas od podania leku do wystąpienia reakcji, nazwę leku i jego dawkę. Niezbędne są również informacje, która kolejna iniekcja spowodowała reakcję, jaki czas upłynął od poprzedniej iniekcji tego samego leku, czy podobne reakcje wystąpiły wcześniej, a jeżeli tak, to ile razy i jakie było wówczas postępowanie. Należy ponadto wiedzieć, jaka choroba zasadnicza była powodem zastosowania danego leku

biologicznego i czy jednocześnie chory przyjmował inne leki. Powinno się również zebrać wywiad dotyczący współistnienia chorób atopowych i dotychczas przebytych epizodów reakcji anafilaktycznych spowodowanych innymi czynnikami.

TESTY SKÓRNE

Podejrzenie nadwrażliwości na leki biologiczne można potwierdzić za pomocą testów. W przypadku reakcji natychmiastowej wykonuje się testy *prick*, a w przypadku reakcji typu późnego – testy śródskórne i płatkowe. Zasady interpretacji testów skórnych są takie jak ogólnie obowiązujące. Dostępna w piśmiennictwie wiedza na temat testów skórnych w nadwrażliwości na leki biologiczne jest jeszcze skąpa. Nie są znane czułość, specyficzność i wartości predykcyjne tego typu testów. Dla przedstawionych poniżej leków biologicznych opracowano dane dotyczące najwyższych niedrażniających, wyjściowych stężeń zalecanych do stosowania w testach skórnych (tab. 1). Stężenia te rozcieńcza się, najczęściej 10-krotnie, w celu uzyskania odpowiednio niższych stężeń, od których rozpoczyna się wykonywanie testów [6].

Potrzebne są dalsze badania w celu standaryzacji procedury wykonywania testów skórnych z poszczególnymi lekami biologicznymi. W tabelach 2–4 przedstawiono przykładowe schematy proponowanych rozcieńczeń niektórych leków biologicznych, które były stosowane w badaniach z tymi lekami [3, 7, 9]. W przypadku innych leków biologicznych wartość testów skórnych nie została jeszcze ustalona.

OZNACZENIA SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ IGE, IGG, IGM

Oznaczanie swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko określonym fragmentom przeciwciała monoklonalnego stanowiącego lek biologiczny stanowi alternatywę wykrywania obecności nowo tworzących się przeciwciał przeciwko tym lekom. Teoretycznie immunogenność leków wiąże się z zawartością białka mysiego, a większy stopień ich humanizacji powinien ją zmniejszać.

TABELA 1. Najwyższe niedrażniające stężenia wybranych leków biologicznych [6]

Preparat	Testy <i>prick</i>	Testy śródskórne	Testy płatkowe
adalimumab	50 mg/ml	5 mg/ml	nierozcieńczony
etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	niestosowany
infliksymab	10 mg/ml	10 mg/ml	niestosowany
omalizumab	1,25 µg/ml	1,25 µg/ml	niestosowany

TABELA 2. Proponowane w piśmiennictwie schematy prowadzenia testów skórnych [7]

Preparat	Testy <i>prick</i> (wyjściowe stężenie, które rozcieńczano 10-krotnie)	Testy śródskórne
infliksymab	10 mg/ml	0,03 ml z rozcieńczenia 1 : 100 wyjściowego roztworu do testów <i>prick</i> , a jeśli wynik ujemny, to 0,03 ml z rozcieńczenia 1 : 10
rytuksymab	10 mg/ml	
trastuzumab	21 mg/ml	

TABELA 3. Proponowany schemat testu skórniego z infliksymabem [3]

Preparat	Testy <i>prick</i> (odczyt co 15 minut)	Testy śródskórne
infliksymab	0,01 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml	0,02 ml z roztworu 0,01 mg/ml, a jeżeli wynik ujemny, to 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml

TABELA 4. Proponowany schemat testu skórniego – etanercept, adalimumab [9]

Parametr	Test <i>prick</i>	Test śródskórny				Test płatkowy
etanercept						
czas odczytu	20 minut	15 minut	15 minut	15 minut	24–48 godzin	24–48 godzin
stężenie [mg/ml]	25	0,1	1	5	50	50
adalimumab						
czas odczytu	20 minut	15 minut	15 minut	15 minut	24–48 godzin	24–48 godzin
stężenie [mg/ml]	50	5			50	50

Stwierdzono, że reakcje immunologiczne związane z podaniem leków biologicznych wiążą się nie tylko z wytwarzaniem przeciwciał klasy IgE, lecz także IgG i IgM. Dlatego też w diagnostyce *in vitro* należy ustalać obecność przeciwciał należących do różnych klas, a nie tylko IgE.

W prowadzonych dotychczas badaniach stwierdzono m.in. obecność następujących przeciwciał:

- infliksymab – anty-IFX IgE, IgG, IgM;
- cetuksymab – anty-CET IgE.

Uważa się, że większość reakcji związanych z pierwszą infuzją leku biologicznego udałoby się przewidzieć oraz można by identyfikować potencjalnie zagrożonych pacjentów, gdyby istniała możliwość wykrywania tego typu przeciwciał.

Nie jest jeszcze ostatecznie ustalona wartość diagnostyczna poszczególnych technik laboratoryjnych oznaczania przeciwciał przeciwko lekom biologicznym (*antidrug antibody* – ADA). Potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia czułości, specyficzności i wartości predykcyjnych tego typu testów.

TESTY AKTYWACJI KOMÓRKOWEJ, NP. BASOTEST

Dotychczas brakuje danych na temat przydatności diagnostycznej.

PRÓBY PROWOKACYJNE

Znane są pierwsze doniesienia dotyczące wykonywania testów prowokacyjnych z lekami biologicznymi przed rozpoczęciem desensytyzacji [4].

POSTĘPOWANIE – DESENSYTYZACJA NA LEKI BIOLOGICZNE

W przypadku nadwrażliwości IgE-zależnej na leki biologiczne można uzyskać tolerancję poprzez przeprowadzenie procedury desensytyzacji [5]. Próba takiego postępowania powinna być poprzedzona diagnostyką reakcji nadwrażliwości (wywiad i wykonanie punktowych testów skórnych oraz testów śródskórnych z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji nadwrażliwości) [5].

WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA

Desensytyzację stosuje się w przypadku reakcji natychmiastowych po zastosowaniu leków biologicznych. Dotychczas brakuje danych na temat jej możliwości i skuteczności w zależności od mechanizmu rozwoju reakcji. W większości prac opisujących desensytyzację u pacjen-

tów nie wykonywano testów w celu określenia mechanizmu reakcji [8]. Można przyjąć, że desensytyzacja jest możliwa zarówno w przypadku reakcji nadwrażliwości o podłożu IgE-zależnym [4] (reakcje potwierdzone dodatnimi testami skórnymi), jak i w przypadku innych postaci reakcji natychmiastowych, w których wyniki testów skórných były ujemne [7, 8, 10].

Wskazania do desensytyzacji stanowią następujące sytuacje:

- stan zdrowia pacjenta wymaga zastosowania leku wywołującego reakcję nadwrażliwości, a nie ma leku alternatywnego,
- lek wywołujący reakcję nadwrażliwości jest skuteczniejszy niż leki alternatywne.

Przeciwwskazania do desensytyzacji dzielą się na bezwzględne i względne i obejmują następujące sytuacje:

- bezwzględne: ciężka lub zagrażająca życiu reakcja skórna wywołana przez lek (SJS/TEN, DHS/DIHS/DRESS, AGEP), zapalenie naczyń, choroby autoimmunologiczne wywołane przez leki, narządowe reakcje polekowe (zapalenie wątroby, zapalenie nerek, cytopenie polekowe, zapalenie płuc polekowe), choroby kompleksów immunologicznych (choroba posurowicza);
- względne: stosowanie leków z grupy β -adrenolityków lub inhibitorów konwertazy angiotensyny, niestabilna choroba współistniejąca (astma, choroba niedokrwienna serca).

PROPONOWANY PROTOKÓŁ

Najlepiej udokumentowane są skuteczność i bezpieczeństwo 12-stopniowego protokołu desensytyzacji (*Brigham and Women's Hospital* z Bostonu) [7, 8].

Dwadzieścia cztery godziny przed rozpoczęciem procedury należy (w porozumieniu z lekarzem prowadzącym pacjenta – lekarz podstawowej opieki, kardiolog) odstawić leki z grupy β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub ewentualnie zamienić je na lek niezwiększający ryzyka wystąpienia reakcji niepożądaną podczas desensytyzacji.

Dwadzieścia minut przed rozpoczęciem podawania leku wywołującego reakcję powinno się włączyć premedykację w postaci leku blokującego receptory H1 (difenhydramina lub hydroksyzyna) i H2 (ranitydyna lub famotydyna).

Każda kolejna dawka podawana co 15 minut jest 2–2,5 razy większa od dawki poprzedniej. Ostatni etap trwa najdłużej i obejmuje podanie reszty leku aż do docelowej kumulacyjnej dawki terapeutycznej.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać procedurę i leczyć reakcję zgodnie z ogólnymi zasadami postępowania (po ustąpieniu objawów desensytyzację można kontynuować). W razie wystąpienia reakcji niepożądaną można dokonać modyfikacji

protokołu polegającej na dodaniu kolejnego etapu przed podaniem dawki progowej leku.

Leki biologiczne podaje się najczęściej w odstępach 1–3 tygodni (w zależności od protokołu klinicznego), ponieważ okres refrakcji wygasa po takim czasie. Przed każdym kolejnym podaniem leku konieczne jest wykonanie desensytyzacji.

Reakcje niepożądane mogą wystąpić w przypadku co trzeciej desensytyzacji i zazwyczaj są łagodne. Ciężkie reakcje są jednak możliwe na każdym etapie procedury oraz przy kolejnych desensytyzacjach u pacjenta wcześniej odczulanego. Dlatego wymagane jest bezwzględne przestrzeganie procedur i zachowanie zasad bezpieczeństwa przy każdej desensytyzacji i na każdym jej etapie [11].

Desensytyzacja może być przeprowadzana w warunkach szpitalnych lub w poradni, jeśli dysponuje ona odpowiednim sprzętem i ma wykwalifikowany personel. Decyzję o miejscu i warunkach przeprowadzenia procedury powinna poprzedzić analiza ryzyka – ciężkość reakcji nadwrażliwości, obraz kliniczny reakcji, choroby współistniejące u pacjenta, przyjmowane leki [11].

Wszystkie desensytyzacje wysokiego ryzyka (reakcja anafilaktyczna stopnia 3. lub wyższego, pacjenci z niestabilną chorobą sercowo-naczyniową, wyjściowym $FEV_1 < 70\%$, pacjenci przyjmujący leki β -adrenolityczne) powinny być wykonane ze szczególną ostrożnością w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej [11].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Christiansen C. X-ray contrast media: an overview. *Toxicology* 2005; 209: 185-7.
2. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64: 234-41.
3. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 659-64.
4. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy* 2015; 70: 784-94.
5. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 476-81.
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
7. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1259-66.

8. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 574-80.
9. Benucci M, Manfredi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-alpha blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008; 63: 138-9.
10. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013; 68: 853-61.
11. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 33.